



TITLE:

鎮痛作用を有する含室素アズレン系化合物の合成研究( Abstract\_要旨)

AUTHOR(S):

中尾, 英雄

---

CITATION:

中尾, 英雄. 鎮痛作用を有する含室素アズレン系化合物の合成研究. 京都大学, 1965, 薬学博士

ISSUE DATE:

1965-06-22

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/211612>

RIGHT:

氏 名	中 尾 英 雄 なか お ひで お
学位の種類	薬 学 博 士
学位記番号	論 薬 博 第 26 号
学位授与の日付	昭 和 40 年 6 月 22 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 5 条 第 2 項 該 当
学位論文題目	鎮痛作用を有する含窒素アズレン系化合物の合成研究
論文調査委員	(主 査) 教 授 上尾庄次郎 教 授 富田 真雄 教 授 掛見喜一郎

### 論 文 内 容 の 要 旨

七員環化合物の化学的研究は1950年に tropone が合成されて以来急速に発展し、それに伴って生物学的研究も近年漸く盛んになって来た。しかしながら現在のところまだ医薬として広く実用に供されているものは見出せない。ここにおいて著者は有効な薬理作用、特に鎮痛作用を有する七員環化合物を開発する目的で本研究に着手し、以下に述べるようにしてその目的を達成することが出来た。

著者は研究の方針として、生化学並びに薬理学の分野において重要な役割を果している indole 骨格に着目し、これに対応する七員環化合物と考えられる cyclohepta[b]pyrrole 誘導体の合成を第一の目的とした。すなわちこの骨格に現在常用されている鎮痛剤に広く見られる N-置換アミドの部分構造を導入する方針のもとに研究を行ない、cyclohepta[b]-pyrrol-2(1H)-one の alkyl 化反応によるかまたは 2-methoxytropone あるいは 2-chlorotropone と N-置換 cyanoacetamide の縮合反応によって新規な N-置換 cyclohepta[b]pyrrol-2(1H)-one 約10種を合成した。この際 2-methoxy-troponimine と活性メチレン化合物を用いても種々の cyclohepta[b]pyrrol-2(1H)-one 誘導体を合成しうることを見出した。更にまたこの反応を sodium ethoxide の存在下で行なえば転位反応が起り、 $\beta$ -phenylacrylonitrile 誘導体が生成するという興味ある反応を見出した。上述した諸反応で得た N-置換 cyclohepta[b]pyrrol-2(1H)-one 誘導体の鎮痛作用はいずれも相当強く、特に N-benzyl 体が強力であることが見出された。

そこで更にその類縁化合物を合成することを企て、8-hydroxycyclohepta[b]pyrrol-2(1H)-one と互変異性の関係にある 1,3-dihydrocyclohepta[b]pyrrole-2,8-dione の benzyl 化を行ない、5種の benzyl 誘導体を合成した。これらの benzyl 誘導体は NMR, IR 及び UV スペクトルによって夫々 3-benzyl 体, 1,3-及び 3, 3-dibenzyl 体, 1,3,3,-及び 1,3,8-tribenzyl 体と推定した。これらの benzyl 誘導体には注目すべき鎮痛作用は認められなかった。

著者は更に研究をすすめ cyclohepta[b]pyrrol-2(1H)-one の窒素同族体である cycloheptimidazol-2(1H)-one 誘導体の合成を企て、cycloheptimidazol-2(1H)-one に alkylhalide または acylhalide を

作用させて約30種の新規な N-置換体を合成した。これらの化合物について鎮痛作用を試験した結果、母体の cycloheptimidazol-2(1H)-one に比較的強い作用が見出され、この作用は1位に acyl 基を導入することによって一般に低下するのに反し、alkyl 基を導入することによって増大し、就中 1-benzyl 体が最も強い作用を示し、aminopyrine の約2倍の強さを有することが判った。この際ベンゼン環あるいはシクロヘプタトリエン環に置換基を導入したものは作用が低下し、特にハロゲンおよびニトロ基は作用の低下の影響が大きいのに反し水酸基およびメトキシ基は比較的小さかった。

1-benzylcycloheptimidazol-2(1H)-one に強い鎮痛作用が認められ、鎮痛剤としての実用性があると考えられたので、その合成法について詳細に検討し、二つの新合成法を見出した。すなわち 2-aminocycloheptimidazole を benzyl 化した後加水分解する方法および 2-methoxytropone と benzylguanidine の縮合体である 1-benzyl-2-imino-1,2-dihydrocycloheptimidazole を加水分解する方法で、いずれの方法も比較的好収量でその目的を達することが出来た。

このように 1-置換 cycloheptimidazol-2(1H)-one の中からすぐれた鎮痛作用を有する化合物が見出されたので、つぎに2-置換 cycloheptimidazole について検討した。まず 2-methoxytropone と amidine との反応によって2-置換 cycloheptimidazole を合成することを試み、この新規な反応によって2-phenyl-および 2-pyridylcycloheptimidazole 誘導体を多数合成した。また 2-methoxytropone と dialkylguanidine の反応によって 2-dialkylaminocycloheptimidazole を合成した。ここに得られた 2-dimethylaminocycloheptimidazole は容易に求電子反応を受け、ブロム化は6, 4(8)位の順に、ニトロ化は6位に起った。このことは一般に cycloheptimidazole に対する求電子置換反応が極めて困難であることが理論的にも実験的にも実証されていることと比較して興味あることである。ここに得た種々の2-置換 cycloheptimidazole 誘導体の中には特にすぐれた鎮痛作用を有するものは見出せなかった。

上述した含窒素アズレン系化合物の合成研究中次に述べるような2, 3の興味ある知見が得られた。即ち7員環部にハロゲンを有する Cyclohepta-[b]pyrrol-2(1H)-one 誘導体を合成する目的で 2-methoxy-7-bromotropone に cyanoacetomethylamide を反応させたところ7位のブロムが反応に関与し転位反応が起って 8-methoxycoumarine-3-carboxylic acid methylamide が生成した。同様な転位反応は diethylmalonate 又は cyanoacetamide を反応させた場合にも観察された。これに反し malononitrile を反応させた場合には7位のブロムは反応に関与せず転位反応が起らずに 3-cyano-8-bromo-2H-cyclohepta[b]furan-2-imine が生成した。この結果 2-methoxy-7-bromotropone は活性メチレン化合物との反応において7位のブロムが反応にあずかる時は転位反応を起し、2倍のメトキシ基が反応に関与する時は転位反応を起さないことが明らかになった。また 2-methoxy-7-bromotropone に monoalkylguanidine を反応させた場合にはブロムが反応に関与しない転位反応が起り、quinazolone 誘導体が生成した。著者はこの新転位反応の機構を明らかにした。

つぎに 1-benzylcycloheptimidazol-2(1H)-one 誘導体の合成研究中その四級アンモニウム塩をアルカリと加温すると imidazolone 環が開裂して 1-alkylamino-7-alkyliminocycloheptatriene が生成し、一方冷時アルカリで処理すれば pseudobase が2分子縮合した構造を有する ditropyl ether 型化合物が生成することを見出した。又この四級塩は活性メチレン化合物と反応して6位で置換反応が起り、更にその

置換体は容易に脱水素して heptafulvene 誘導体が生成するという興味ある反応を示した。

以上の如く著者は含窒素アズレン系化合物を合成し、その中から極めて強い鎮痛作用を有する化合物を見出すことができた。

### 論文審査の結果の要旨

ヒノキチオールの研究に端を発したトロポロン系7員環化合物の研究は輝かしい発展をとげつつあるがいまだこの系統の化合物で医薬品として実用化されているものはほとんど見あたらない。著者はトロポロン7員環に含窒素5員環を融合せしめた化合物を新しい反応を利用して合成し、その中から医薬として価値ある化合物を発見しようとした。すなわち、まず2-メトオキシトロポロンとN-置換シアノアセトアミドの縮合によって得られるシクロヘプタピロロン系の一連の化合物を合成した。そのあるものは比較的強い鎮痛作用を示した。そこで更に窒素2個を含有する類似化合物すなわち、シクロヘプトイミダゾロン系の化合物を合成したが、その中には例えば、1-ベンジル誘導体のように極めて顕著な効力を示すものが発見され、ここに一応著者の所期の目的が達せられた。また本研究を行なう過程において合成した多数の新規化合物について著者は種々の反応を試み、ある種のものゝは容易に転位反応をおこし、または予想外の置換反応をおこすことを明らかにし、この新分野における化学の発展に寄与した。

本論文は薬学博士の学位論文として価値あるものと認定する。